

Клинический случай эндоскопической диагностики перстневидноклеточного рака антрального отдела желудка

И.В. Смирнов

БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Вологда, Россия
ivansmirnov1985@mail.ru

Аннотация

Перстневидноклеточный рак (ПКР) – редкая форма высокозлокачественной аденокарциномы, которая продуцирует муцин. Это эпителиальная злокачественная опухоль, характеризующаяся гистологическим появлением клеток, напоминающих перстни. Первичные опухоли ПКР чаще всего обнаруживаются в железистых клетках желудка (ПКР возникает в желудке у 56% пациентов) и реже в молочной железе, желчном пузыре, мочевом пузыре и поджелудочной железе. ПКР обычно не образуется в легких, хотя было несколько сообщений об этом. Среди случаев колоректального рака распространенность ПКР составляет менее 1%. Несмотря на то что заболеваемость и смертность от рака желудка снизились во многих странах за последние 50 лет, наблюдается увеличение числа случаев рака желудка типа ПКР. ПКР растет, как правило, в подслизистом слое, что делает диагностику с использованием стандартных методов визуализации, таких как компьютерная и позитронно-эмиссионная томография, менее эффективной. В данном клиническом наблюдении продемонстрированы возможности эндоскопической диагностики ПКР у пациентки, которой долгое время не могли установить правильный диагноз.

Ключевые слова: опухоль, аденокарцинома, перстневидноклеточная карцинома, желудок.

Для цитирования: Смирнов И.В. Клинический случай эндоскопической диагностики перстневидноклеточного рака антрального отдела желудка. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 1: 44–48. DOI: 10.47407/kr2022.3.1.00117

A clinical case of endoscopic diagnosis of signet ring cell cancer of the antrum of the stomach

Ivan V. Smirnov

Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda, Russia
ivansmirnov1985@mail.ru

Abstract

Signet ring cell cancer (SRC) is a rare form of high-grade adenocarcinoma that produces mucin. This is an epithelial malignant tumor characterized by the histological appearance of cells resembling rings. Primary SRC tumors are most often found in the glandular cells of the stomach (SRC occurs in the stomach in 56% of patients) and less often in the mammary gland, gallbladder, bladder and pancreas. SRC usually does not form in the lungs, although several cases have been reported. Among cases of colorectal cancer, the prevalence of SRC is less than one percent. Although the incidence and mortality from stomach cancer have decreased in many countries over the past 50 years, there has been an increase in the number of cases of stomach cancer of the type of SRC. As a rule, SRC grows in the submucosal layer, which makes diagnostics using standard imaging methods, such as computed tomography and positron emission tomography, less effective. In this clinical case, the possibilities of endoscopic diagnosis of SRC in a patient who has not been able to establish a correct diagnosis for a long time have been demonstrated.

Key words: tumor, adenocarcinoma, signet cell carcinoma, stomach.

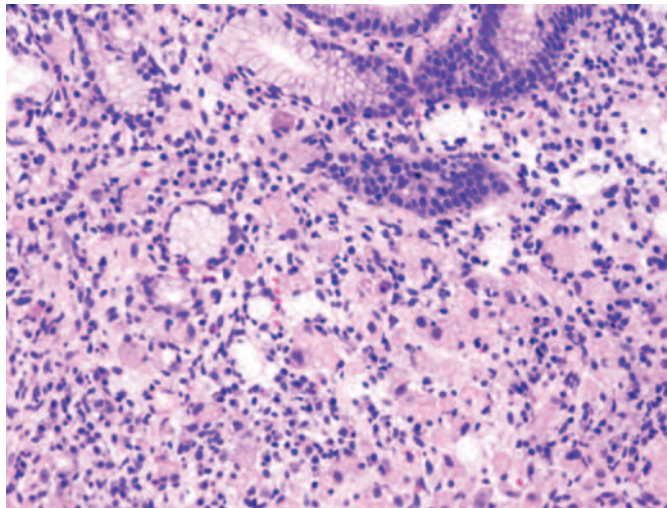
For citation: Smirnov I.V. A clinical case of endoscopic diagnosis of signet ring cell cancer of the antrum of the stomach. Clinical review for general practice. 2022; 1: 44–48. DOI: 10.47407/kr2022.3.1.00117

Перстневидноклеточный рак (ПКР) желудка, являясь одной из разновидностей слизистого рака, характеризуется преимущественно внутриклеточным слизееобразованием [1]. Скапливающаяся в отдельных клетках слизь оттесняет ядро к периферии клетки, придавая ей характерную перстневидную форму. Первичные опухоли ПКР чаще всего обнаруживаются в железистых клетках желудка (ПКР возникает в желудке у 56% пациентов) [2] и реже в молочной железе, желчном пузыре, мочевом пузыре и поджелудочной железе [3]. ПКР обычно не образуется в легких, хотя было несколько сообщений об этом [1]. В нашей стране ПКР традиционно относят к неблагоприятной форме опухо-

лей с плохими отдаленными результатами, но в публикациях японских авторов отдаленные результаты лечения ПКР не уступают таковым при аденокарциноме [4, 5]. В самой морфологической структуре опухоли есть противоречия: выраженное нарушение тканевой структуры сочетается с выраженным слизееобразованием, свидетельствующим о сохранении дифференцировки на клеточном уровне. В соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей пищевода и желудка Всемирной организации здравоохранения [6] в ПКР преобладает (более 50% опухоли) компонент, представленный изолированными или расположенными мелкими группами опухолевыми клетками, ко-

Рис. 1. ПКР: в верхней части видны мелкие гиперхромные клетки, в нижней и средней – перстневидные клетки. Окрашивание гематоксин-эозином.

Fig. 1. Signet cell cancer: hyperchromatic cells in the upper part, together with signet cells in the lower part and in the middle.



которые содержат внутриклеточную слизь. Несмотря на то что перстневидные клетки не формируют тубулярных структур, в них часто присутствует смешанный железистый компонент, поэтому ПКР классифицируют как аденокарциному. По классификации Лаурена ПКР относится к диффузному типу рака желудка. По данным разных авторов, ПКР составляет 10–20% всех форм рака желудка [7–9]. Клинико-морфологическими особенностями ПКР являются преобладание этой формы рака у женщин и лиц молодого возраста, более высокий процент раннего рака, чем при других гистологических формах. При ПКР отсутствует полиповидный тип (B1 по Borrmann) и наблюдается высокий процент диффузного типа (B4) роста опухоли.

Этиология

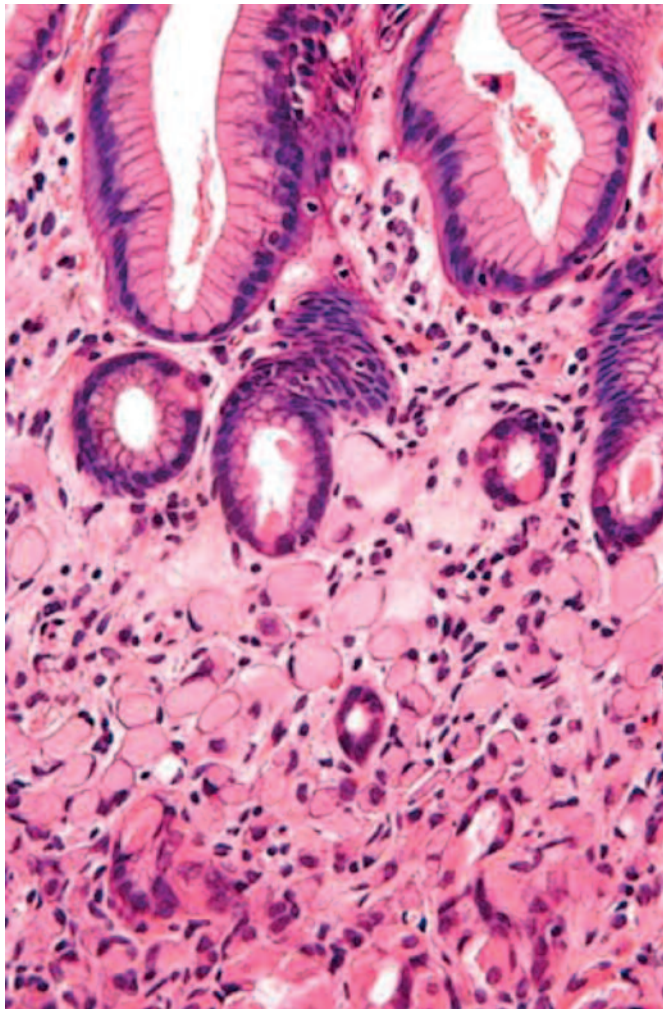
Этиология ПКР до конца неясна, считается, что часть опухолей связана с генетической предрасположенностью, и эти случаи нередко вызваны мутациями в гене *CDH1*, который кодирует важный гликопротеин межклеточной адгезии Е-кадгерин (E-cadherin) [10, 11]. Соматические мутации гена *APC* (Adenomatous polyposis coli) также были вовлечены в развитие ПКР желудка [12]. Роль других факторов риска развития рака желудка, таких как употребление копченых, маринованных и соленых продуктов, курение, аутоиммунный гастрит, недостаточно изучена в патогенезе ПКР [13].

Патогенез

ПКР – это недифференцированные аденокарциномы, которые теряют способность к межклеточному взаимодействию. Высокодифференцированные аденокарциномы образуют ПКР из-за потери адгезии и плотных соединений, которые обычно разделяют MUC4, белок муцина, и ErbB2, онкогенный рецептор. Когда MUC4 и ErbB2 способны взаимодействовать, они запускают

Рис. 2. ПКР желудка: в нижней части видны перстневидные клетки, в верхней части изображения виден цилиндрический эпителий желудка. Окрашивание гематоксин-эозином.

Fig. 2. Gastric signet cell cancer: signet cells in the lower part, columnar epithelium lining the stomach in the upper part of the image. H&E stain.



кают цикл активации. В результате сигнальный путь ErbB2/ErbB3 активируется, межклеточные взаимодействия теряются, и образуется ПКР. Действие комплекса ErbB2/ErbB3 также усиливает рост клеток [14]. Полный механизм ПКР до сих пор неясен.

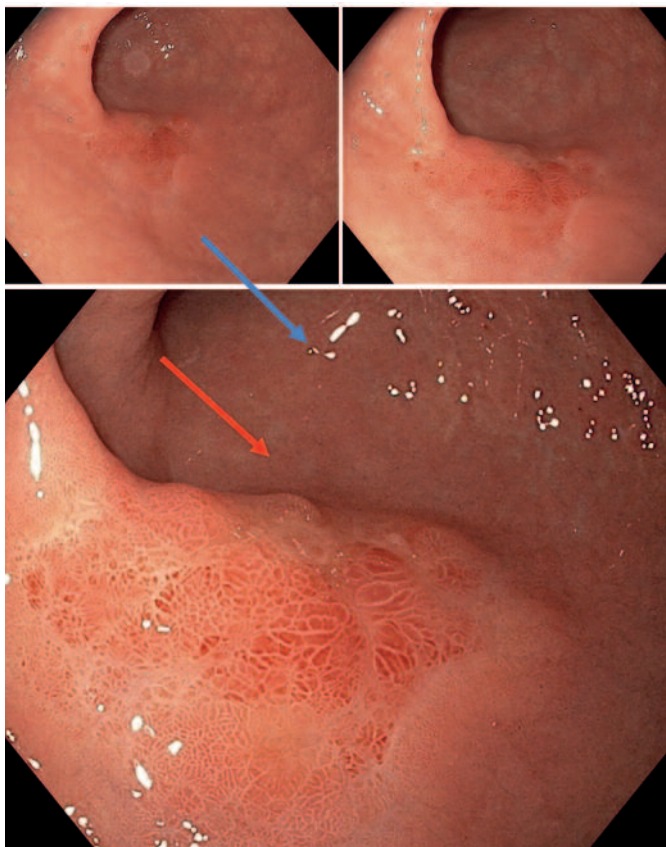
Гистология

Гистологически опухоль представлена недифференцированными клетками, цитоплазма которых заполнена слизью, а ядро отодвинуто к клеточной мембране и расплющено, при ШИК-реакции цитоплазма клеток окрашивается в малиновый цвет [15–17].

Также для ПКР характерны комплексы из двух типов клеток: перстневидные клетки – цитоплазма в виде ободка, в центре одна крупная вакуоль, ядра гиперхромные смещены к периферии, выбухают за границу клетки, иногда имеют вид полумесяца (рис. 1, 2). Вторым типом клеток – мелкие темные клетки с небольшой базофильной цитоплазмой, мелкими гиперхромными ядрами.

Рис. 3. Вид на образование в белом свете (WLI). Четко видны полнокровные ямки красного цвета, с регулярным поверхностным и сосудистым рисунком – регенеративный эпителий (синяя стрелка). Также по краю образования видны углубленные участки белесоватого цвета, с отсутствием поверхностного ямочного рисунка, что характерно для низкодифференцированных опухолей желудка (красная стрелка).

Fig. 3. White-light imaging (WLI) of the mass, red plethoric pits with the regular surface and vascular patterns are clearly visible - the regenerative epithelium (blue arrow). Along the margin of the mass there are also whitish recessed areas with no surface pit pattern: this is typical for poorly differentiated gastric tumors (red arrow).



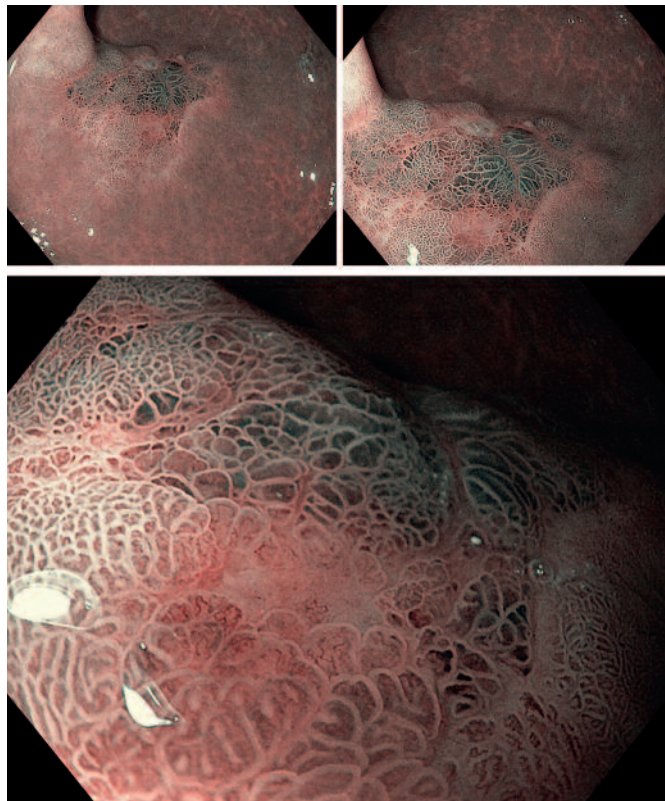
Клинический случай

Пациентка В., 72 лет, поступила в клинику БУЗ ВО ВОКБ для плановой гастроскопии.

Анамнез заболевания: пациентка считает себя больной в течение 1 года, когда появились тяжесть и боли в эпигастрии. Боли были неинтенсивные, связи с приемом пищи либо голодом не отмечала. Консультирована гастроэнтерологом амбулаторно, назначена гастроскопия, на которой был поставлен диагноз «язва антрального отдела желудка». Противоязвенная терапия с соматическим улучшением, пациентка отмечает уменьшение болей и тяжести в эпигастрии, на контрольной гастроскопии язва уменьшилась в размерах, но не зарубцевалась. В дальнейшем неоднократно проходила гастроскопии в течение года в поликлинике амбулаторно, где также выставлялся диагноз «рубцующаяся язва антрального отдела желудка». Выполнялась биопсия, заключение – регенеративные изменения цилиндрического эпителия, грануляции. Направлена на консультацию к гастроэнтерологу в БУЗ ВО ВОКБ, где назначена повторная гастроскопия в нашем отделении.

Рис. 4. Общий вид образования при осмотре в режиме узкоспектральной эндоскопии (NBI). Четко становится виден поверхностный ямочный и сосудистый рисунок, регулярный в центре образования (регенераторный эпителий), также видны области белесоватого цвета по краям образования с отсутствием ямочного рисунка.

Fig. 4. Overall view of the mass when examined using the narrow-band imaging (NBI). The surface pit pattern and vascular pattern become clearly visible, which are regular in the center of the mass (regenerative epithelium); along the margin of the mass there are also whitish areas with no pit pattern.

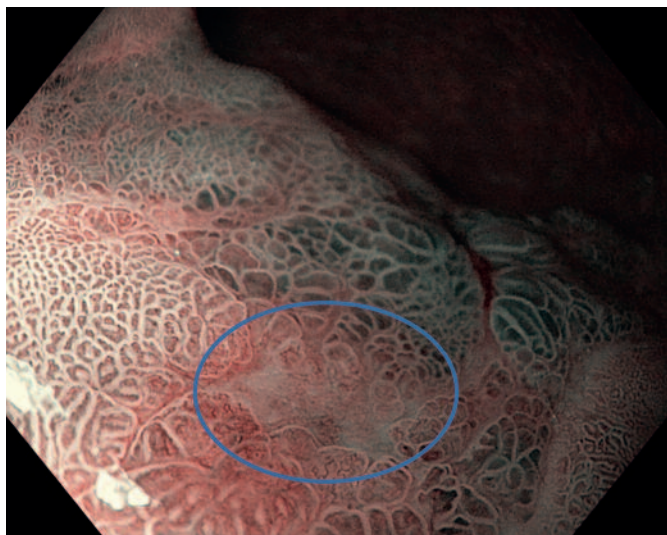


Результаты ЭГДС

Область гортаноглотки без особенностей, при осмотре голосовых связок очагов гиперемии нет, связки смыкаются, фонировать. Грушевидные синусы свободные. Устье пищевода без патологии. Пищевод свободно проходим, стенки пищевода эластичные, слизистая оболочка во всех отделах белесовато-розовая, эластичная, сосудистый рисунок выражен. Z-образная линия на уровне пищеводно-желудочного перехода (39 см от резцов). Кардия смыкается плотно. Пищеводно-желудочный переход на уровне смыкания ножек диафрагмы. В просвете желудка умеренное количество пенистого прозрачного секрета. Складки тела желудка эластичные, расправляются воздухом, перистальтика ровная, прослеживается в теле и антральном отделе. Слизистая оболочка тела желудка розовая, с атрофией в верхней-нижней (верхней, средней и нижней) трети тела по малой кривизне. Слизистая оболочка антрального отдела желудка розовая, с атрофией. В области субкардии, при инверсионном осмотре, мелкое подслизистое образование диаметром около 0,6 см, округлой формы, слизистая оболочка над ним не изменена. В области антрального отдела желудка, по большой кривизне, ближе к передней стенке образование, тип

Рис. 5. Осмотр в узкоспектральном режиме с близким фокусом (NBI + DualFocus). Четко видны бессосудистые зоны с отсутствующим поверхностным рисунком, по краю которого видны участки с нерегулярным поверхностным рисунком и штопорообразными сосудами (corkscrew vessels), что характерно для низкодифференцированного рака желудка.

Fig. 5. Narrow-band imaging with dual focus magnification (NBI + DualFocus). Avascular zones with no surface pattern are clearly visible, along the margin of which there are areas with irregular surface pattern and corkscrew vessels: this is typical for poorly differentiated gastric cancer.

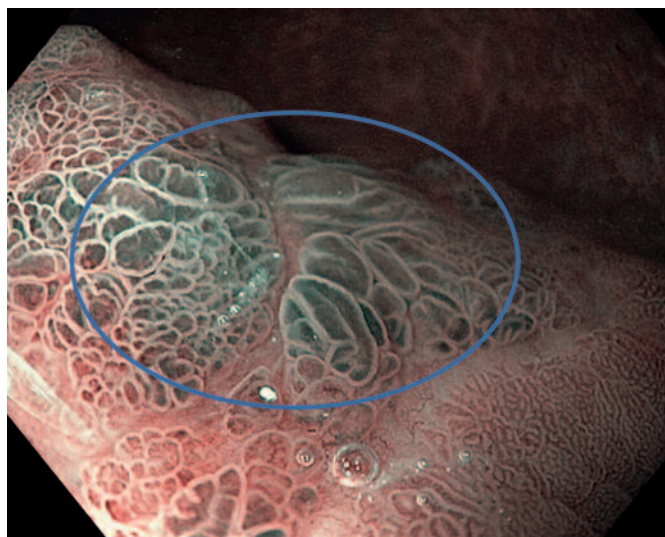


о-Пс+Па, размер 2×1,5 см, неправильной формы, с конвергенцией складок слизистой при полном расправлении желудка (non-extension sign); рис. 3. Участки депрессии образования белого цвета, приподнятые участки ярко-красного цвета. При осмотре в режиме NBI + Dual Focus участки депрессии с четкой демаркационной линией, бессосудистыми зонами в центре, аморфным поверхностным рисунком, извитыми патологическими сосудами в зоне демаркации (рис. 4, 5). Плоско-приподнятые участки красного цвета, с расширенными, гиперемированными ямками, регулярным сосудистым рисунком (рис. 6). Пилорус овальной формы, свободно пропускает эндоскоп. Луковица двенадцатиперстной кишки объемная, слизистая оболочка ее розовая, бархатистая, не изменена. Слизистая оболочка постбульбарной части розовая, бархатистая, без особенностей. Область большого дуоденального сосочка при осмотре аппаратом с торцевой оптикой не видна. Желчь в кишке присутствует.

Заключение: эпителиальная неоплазия антрального отдела желудка, тип о-Пс+Па, подозрительная на недифференцированную (низкодифференцированную) опухоль желудка. Мелкое подслизистое образование

Рис. 6. Осмотр в режиме NBI + Dual Focus. Видны резко расширенные, полнокровные ямки, полиморфные, что характерно для регенераторного эпителия.

Fig. 6. NBI + DualFocus. Polymorphic bluntly dilated plethoric pits, which are typical for regenerative epithelium.



субкардии. Атрофия слизистой оболочки желудка, тип О-1 (ЕGA 2).

Биопсия 4 кус. с области участков с аморфным поверхностным рисунком и бессосудистыми зонами.

Гистологическое заключение: ПКР.

Заклучение

ПКР – редкая форма высокозлокачественной аденокарциномы [1], которая продуцирует муцин. Это эпителиальная злокачественная опухоль, характеризующаяся гистологическим появлением клеток, напоминающих перстни. ПКР возникает в желудке у 56% пациентов [2]. Несмотря на то что заболеваемость и смертность от рака желудка снизились во многих странах за последние 50 лет, наблюдается увеличение числа случаев рака желудка типа ПКР [18]. ПКР растет, как правило, в подслизистом слое, что делает диагностику с использованием стандартных методов визуализации, таких как компьютерная и позитронно-эмиссионная томография, менее эффективной. Современная высококачественная эндоскопия с использованием технологии узкоспектрального осмотра с увеличением (NBI + Dual Focus) позволяет диагностировать ПКР, особенно в сложных случаях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Zimaity HM, Itani K, Graham DY. Early diagnosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: role of the Genta stain. *J Clin Pathol* 1997; 50 (10): 867–8. DOI: 10.1136/jcp.50.10.867
2. Benesch MG, Mathieson A. Epidemiology of Signet Ring Cell Adenocarcinomas. *Cancers* 2020; 12 (6): E1544. DOI: 10.3390/cancers12061544
3. Belli S, Aytac HO, Karagulle E et al. Outcomes of surgical treatment of primary signet ring cell carcinoma of the colon and rectum: 22 cases reviewed with literature. *Int Surg* 2014; 99 (6): 691–8. DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00067.1
4. Kunisaki C, Shimada H, Takahashi M et al. Therapeutic strategy for gastric cancer with signet ring cell carcinoma. 5th International gastric cancer congress, Rome, May 4–7, 2003; p. 74.
5. Maehara Y, Sakaguchi Y, Moriguchi S et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach. *Cancer* 1992; 69 (7): 1645–50. DOI: 10.1002/1097-0142(19920401)69:7<1645::aid-cnrcr2820690702>3.0.co;2-x

6. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH et al. *Histological Typing of Oesophageal and Gastric Tumours (International histological classification of tumours)*. 2nd ed. New York, 1990.
7. Неред С.Н., Клименков А.А., Перевощиков А.Г. Клинико-морфологические особенности перстневидно-клеточного рака желудка. М.: ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2004. [Nered S.N., Klimenkov A.A., Perevoshchikov A.G. *Kliniko-morfologicheskie osobennosti perstnevidno-kletochnogo raka zheludka*. Moscow: GU RONTs im. N.N. Blokhina RAMN, 2004 (in Russian).]
8. Hyung WJ, No SH, Shin DW et al. The biologic behavior of gastric signet ring cell carcinoma. 3th International gastric cancer congress, Seoul, Apr. 27–30, 1999; p. 91.
9. Kim JP, Kim SC, Yang HK. Prognostic significance of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Surg. Oncol* 1994; 3 (4): 221–7. DOI: 10.1016/0960-7404(94)90037-x
10. Office of Rare Diseases Research: Diffuse Gastric Cancer. National Institute of Health. P. 84–5. Retrieved 2012-11-21.
11. Muta H, Noguchi M, Kanai Y et al. E-cadherin gene mutations in signet ring cell carcinoma of the stomach. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87 (8): 843–8. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1996.tb02109.x
12. Nakatsuru S, Yanagisawa A, Ichii S et al. Somatic mutation of the APC gene in gastric cancer: frequent mutations in very well differentiated adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma. *Hum Mol Genet* 1992; 1 (8): 559–63. DOI: 10.1093/hmg/1.8.559
13. Pernot S, Voron T, Perkins G et al. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (40): 11428–38. DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11428
14. Fukui Y. Mechanisms behind signet ring cell carcinoma formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450 (4): 1231–3.
15. Portnoy LM. Radiologic diagnosis of gastric cancer: a new outlook. *Springer Science & Business Media*, 2006.
16. Huh CW, Jung DH, Kim JH et al. Signet ring cell mixed histology may show more aggressive behavior than other histologies in early gastric cancer. *J Surgical Oncol* 2013; 107 (2): 124–9. DOI: 10.1002/jso.23261
17. Hartman DJ, Nikiforova MN, Chang DT et al. Signet ring cell colorectal carcinoma: a distinct subset of mucin-poor microsatellite-stable signet ring cell carcinoma associated with dismal prognosis. *Am J Surg Pathol* 2013; 37 (7): 969–77. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182851e2b
18. Henson DE, Dittus C, Younes M et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973–2000: increase in the signet ring cell type. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2004; 128 (7): 765–70. DOI: 10.5858/2004-128-765-DTITIA

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Смирнов Иван Владимирович – врач-эндоскопист высшей квалификационной категории эндоскопического отделения БУЗ ВО ВОКБ. E-mail: ivansmirnov1985@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7413-7585

Ivan V. Smirnov – endoscopist, Vologda Regional Clinical Hospital. E-mail: ivansmirnov1985@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7413-7585

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.02.2022